



(19)

(11) Publication number: 2001139547 A

Generated Document.

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(21) Application number: 2000262103

(51) Intl. Cl.: C07D211/32 A61K 31/445 A61K 31/454  
A61K 31/55 A61P 25/28 A61P 43/00  
C07D401/06 C07D417/06 C07D498/04

(22) Application date: 31.08.00

(30) Priority: 01.09.99 JP 11247115

(43) Date of application  
publication: 22.05.01(84) Designated  
contracting states:

(71) Applicant: EISAI CO LTD

(72) Inventor: IIMURA YOICHI  
OZASA TAKASHI

(74) Representative:

(54) 4-SUBSTITUTED  
PIPERIDINE DERIVATIVE

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To  
obtain a new compound having  
excellent inhibitory actions on  
acetylcholinesterases.

SOLUTION: This compound is  
represented by formula I (wherein  
R<sup>1</sup> denotes a group represented by  
formula II [wherein R<sup>3</sup>s are each  
same or different and denote each a  
1-6C alkoxy group or the like; R<sup>5</sup>  
denotes a halogen atom (except a  
fluorine atom), hydroxy group or the  
like; (m) denotes 0 or an integer of  
1-6; and (n) denotes an integer of  
1-4]; R<sup>2</sup> denotes a group  
represented by formula III (wherein  
the ring A denotes benzene ring or  
the like; R<sup>6</sup> denotes hydrogen atom  
or the like; and (q) denotes 0 or an  
integer of 1-5)) or its  
pharmacologically acceptable salt or  
a hydrate thereof.



(I)



(II)



(III)

COPYRIGHT: (C)2001,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-139547

(P2001-139547A)

(43) 公開日 平成13年5月22日 (2001.5.22)

| (51) Int.Cl. <sup>7</sup> | 識別記号   | F I            | テーマコード <sup>*</sup> (参考) |
|---------------------------|--------|----------------|--------------------------|
| C 0 7 D 211/32            |        | C 0 7 D 211/32 | 4 C 0 5 4                |
| A 6 1 K 31/445            |        | A 6 1 K 31/445 | 4 C 0 6 3                |
|                           | 31/454 | 31/454         | 4 C 0 7 2                |
|                           | 31/55  | 31/55          | 4 C 0 8 6                |
| A 6 1 P 25/28             |        | A 6 1 P 25/28  |                          |

審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-262103(P2000-262103)

(22) 出願日 平成12年8月31日(2000.8.31)

(31) 優先権主張番号 特願平11-247115

(32) 優先日 平成11年9月1日(1999.9.1)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72) 発明者 飯村 洋一

茨城県つくば市二の宮4-5-87

(72) 発明者 小笹 貴史

茨城県筑波郡谷和原村網の台6-18-7

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4-置換ピペリジン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する新規化合物の提供。

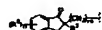
【解決手段】 式

【化20】



〔式中、R<sup>1</sup>は式

【化2】



(式中、R<sup>3</sup>は同一または相異なってC<sub>1-6</sub>アルコキシ基等を示す；R<sup>4</sup>はハロゲン原子(ただしフッ素原子を除く)、ヒドロキシ基等を示す；mは0または1ないし6の整数を示す；nは1ないし4の整数を示す。)で表される基等を示す；R<sup>2</sup>は式

【化3】



(式中、環Aはベンゼン環等を示す；R<sup>5</sup>は水素原子等を示す；qは0または1ないし5の整数を示す。)で表される基を示す。)で表される化合物もしくはその薬理

学的に許容される塩またはそれらの水和物。



ージメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-1-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-ブromo-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-ヨード-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-メチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-エチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-アジド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-アミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-メチルアミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-ジメチルアミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-アセタミド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-メタンスルホンアミド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-クロロ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン、

3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2, 2-ジクロロ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン、

5, 7-ジヒドロ-3-{1-クロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]エチル}-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソオキサゾール-6-オン、

5, 7-ジヒドロ-3-{1, 1-ジクロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]エチル}-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソオキサゾール-6-オン、

1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]-2-クロロ-1-プロパノンおよび1-(2-メチル-6-ベン

ゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]-2, 2-ジクロロ-1-プロパノンから選ばれた一種である請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項11】請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分としてなる医薬。

【請求項12】アセチルコリンエステラーゼ阻害剤である請求項11記載の医薬。

【請求項13】各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害の治療・予防・改善剤である請求項11記載の医薬。

【請求項14】各種老人性痴呆症がアルツハイマー型老年痴呆である請求項13記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤として有用な新規化合物、その塩、その水和物およびその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】アルツハイマー型老年痴呆等の老年痴呆、脳血管性痴呆、注意欠陥多動障害等は脳のコリン作動性機能低下を伴うことが知られている。現在、これらの疾患の治療薬としてアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の有用性が認められており、実際に臨床でも応用されている。例えば、その代表的な治療薬である塩酸ドネペジル〔Donepezil Hydrochloride, 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩〕をはじめ、リバスティグミン〔Rivastigmine, N-エチル-N-メチルカルバミン酸 3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニル〕、メトリフオネート〔Metrifonate, (2, 2, 2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)リン酸ジメチル〕、塩酸タクリン〔Tacrine Hydrochloride, 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9-アクリジナミン〕、臭化水素酸ガラントミン〔Galanthamine Hydrobromide〕、ネオスティグミン〔Neostigmine〕、フィゾスチグミン〔Physostigmine〕等が知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、前記治療薬の中で、実際に臨床で使用され、かつ、疾患に対する薬理活性、副作用、投与回数、投与形態等の点で充分な有用性が認められているのは塩酸ドネペジルだけであり、これ以外には臨床上有用性のあるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は見出されていない。塩酸ドネペジルは優れた薬剤であるが、さらに優れた効果を有するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤があれば、臨床における薬剤選択肢が広がることから、塩酸ドネペジルの他にも、優れた効果を有し有用性の高いアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の提供が切望されている。

【0004】

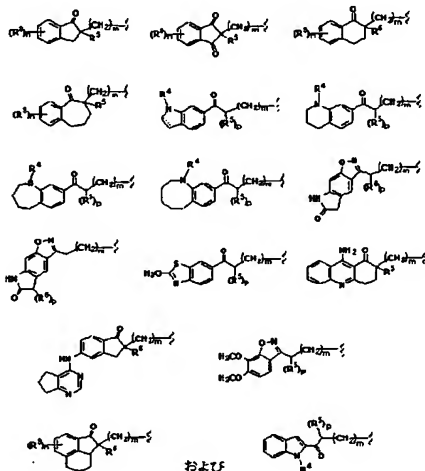
【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記事情に鑑みて、より優れた効果を有し、かつ安全性もより高い薬剤を開発すべく、永年にわたって精力的に研究を重ねた結果、式

【化6】



〔式中、 $R^1$ は式

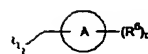
【化7】



〔式中、 $R^1$ は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシアルコキシ基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、シアノ $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基、シアノ $C_{1-6}$ アルコキシ基、低級アシル基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、メルカプト基または $C_{1-6}$ チオアルコキシ基を示す； $R^2$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を示す； $R^3$ はハロゲン原子（ただしフッ素原子を除く）、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、シアノ $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ $C_{1-6}$ アルキル基、ニトロ基、アジド基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルボキシル基、メルカプト基または $C_{1-6}$ チオアルコキシ基を示す；部分構造  $\text{---}$  は単結合または二重結合を示す； $m$ は0または1ないし6の整数を示す； $n$ は1ないし4の整数を示す； $p$ は1または2の整数を示す。）で表される基から選ばれたいずれかの基を示す； $R^1$ は $C_{3-6}$ シクロアルキルメチル基、2,2-(アルキレンジオキシ)エチル基または式

【化8】

6

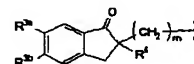


〔式中、環Aはベンゼン環または複素環を示す； $R^q$ はそれぞれ同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシアルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、シアノ $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基、シアノ $C_{1-6}$ アルコキシ基、低級アシル基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基、メルカプト基または $C_{1-6}$ チオアルコキシ基を示し、さらに、 $R^q$ は2つの $R^q$ どうして脂肪環、芳香環、ヘテロ環またはアルキレンジオキシ環を形成してもよい； $q$ は0または1ないし5の整数を示す。）で表される基を示す。〕で表される新規化合物を合成することに成功し、さらに、前記式(1)で表わされる化合物、その塩およびこれらの水和物が優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有し所期の目的を達することを見出して、本発明を完成した。

【0005】すなわち、本発明の第一の特徴は、(1)前記式(1)で表される化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物にあり、さらに、

(2)前記(1)において、 $R^1$ は式

【化9】

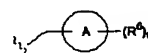


〔式中、 $R^a$ および $R^b$ はそれぞれ同一または相異なって $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す； $R^c$ および $m$ は前記定義に同意義を示す。〕で表わされる基であってもよく、

(3)前記(2)において、 $R^a$ および $R^b$ はメトキシ基であってもよく、(4)前記(1)ないし(3)において、 $R^1$ は塩素原子または臭素原子であってもよく、

(5)前記(1)ないし(4)において、 $m$ は1であってもよく、(6)前記(1)において、 $R^1$ は式

【化10】



〔式中、環A、 $R^q$ および $q$ は前記定義に同意義を示す。〕で表される基であってもよく、(7)前記(6)において、環Aはベンゼン環であってもよく、(8)前記(6)において、環Aはピリジン環であってもよく、(9)前記(6)において、 $q$ は1または2の整数であってもよく、(10)前記(1)において、化合物は1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-1-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-プロモ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1

-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-ヨード-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-メチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-エチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-アジド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-アミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-メチルアミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-ジメチルアミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-アセタミド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-メタンスルホンアミド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジエトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[ (5-エトキシ-6-メトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-クロロ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン、3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2, 2-ジクロロ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン、5, 7-ジヒドロ-3-{1-クロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル}-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソオキサゾール-6-オン、5, 7-ジヒドロ-3-{1, 1-ジクロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル}-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソオキサゾール-6-オン、1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2-クロロ-1-プロパノンおよび1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2, 2-ジクロロ-1-プロパノンから選ばれたいずれかの化合物であってもよい。また、本発明の第二の特徴は、(11)前記(1)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる医薬にあり、さらに、(12)前記(11)における医薬はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であってもよく、(13)前記(11)における医薬は各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害の治療・予防・改善剤であっても

よく、(14)前記(13)における老人性痴呆症はアルツハイマー型老年痴呆症であってもよい。

【0006】以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意味を説明し、本発明を詳細に説明する。

【0007】なお、本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体や同位体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などの異性体、異性体混合物および同位体を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよく、また、いずれか一方の同位体でもよい。したがって、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形単一あるいは混合物であってもよく、無水物以外に水和物であってもよい。

【0008】前記式(1)中、R<sup>1</sup>の定義においてR<sup>1</sup>で示される「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等の原子を示し、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。また、R<sup>1</sup>で示される「ハロゲン原子」とは、フッ素原子を除いたハロゲン原子を示し、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等の原子があげられるが、好ましくは塩素原子、臭素原子である。

【0009】前記R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>で示される「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数1ないし6のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、1-メチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基等の直鎖または分枝状アルキル基があげられる。

【0010】前記R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>で示される「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」とは、炭素数3ないし8の環状アルキル基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等があげられる。

【0011】前記R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>で示される「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、前記定義における「C<sub>1-6</sub>アルキル基」に同意義の基が酸素原子と結合した基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の直鎖または分枝状アルコキシ基があげられる。

【0012】前記R<sup>9</sup>で示される「C<sub>1-6</sub>アルコキシアルコキシ基」とは、前記定義におけるC<sub>1-6</sub>アルコキシ基に同意義の基にさらに「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」が結合した基を意味し、例えばメトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基、エトキシメトキシ

基、エトキシエトキシ基、エトキシプロポキシ基、プロポキシプロポキシ基等があげられる。

【0013】前記R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>で示される「ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、前記定義におけるC<sub>1-6</sub>アルキル基に同意義の「C<sub>1-6</sub>アルキル基」に1または2個以上の同一または相異なるハロゲン原子が結合した基を意味し、例えばクロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロエチル基等があげられる。

【0014】前記R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>で示される「ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、前記定義におけるC<sub>1-6</sub>アルキル基に同意義の基に1または2個以上の水酸基が結合した基を意味し、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基等があげられる。

【0015】前記R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>で示される「シアノC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、前記定義におけるC<sub>1-6</sub>アルキル基に同意義の基に1または2個以上のシアノ基が結合した基を意味し、具体的には例えばシアノメチル基、シアノエチル基、シアノプロピル基等があげられる。

【0016】前記R<sup>3</sup>で示される「ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、前記定義におけるハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル基に同意義の「ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル基」が酸素原子に結合した基を意味し、「ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、前記定義におけるヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基に同意義の「ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基」が酸素原子に結合した基を意味し、また、「シアノC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、前記定義におけるシアノC<sub>1-6</sub>アルキル基に同意義の「シアノC<sub>1-6</sub>アルキル基」が酸素原子に結合した基を意味する。

【0017】前記R<sup>3</sup>で示される「低級アシル基」とは、炭素数1ないし6の脂肪酸から誘導される直鎖または分枝状アシル基を意味し、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ヒバロイル基、ヘキサノイル基等があげられる。

【0018】前記R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>で示される「置換されていてもよいアミノ基」とは、窒素原子がC<sub>1-6</sub>アルキル基等の基で置換されていてもよいアミノ基を意味し、さらに、当該アミノ基には環状のアミノ基も含まれる。当該「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えばアミノ基(−NH<sub>2</sub>)、メチルアミノ基(−NHCH<sub>3</sub>)、ジメチルアミノ基(−N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、ピロリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基等があげられる。

【0019】前記R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」とは、窒素原子がC<sub>1-6</sub>アルキル基等の基で置換されていてもよいアミド基を意味し、さらに、当該アミド基には環状アミンのアミド基も

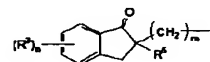
含まれる。当該「置換されていてもよいアミド基」としては、例えばアミド基(−CONH<sub>2</sub>)、N-メチルアミド基(−CONHCH<sub>3</sub>)、N,N-ジメチルアミド基(−CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、N-エチルアミド基(−CONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)、N,N-ジエチルアミド基(−CON(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)、N-メチル-N-エチルアミド基(−CON(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)(CH<sub>3</sub>))、ピロリジニルカルボニル基、ピラゾリニルカルボニル基、ピペリジニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基等があげられる。

【0020】前記R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>で示される「C<sub>1-6</sub>チオアルコキシ基」とは、前記定義におけるC<sub>1-6</sub>アルキル基に同意義の基が硫黄原子に結合した基を意味し、例えばメチルチオ基(−SCH<sub>3</sub>)、エチルチオ基(−SC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)等があげられる。

【0021】前記式(I)中、R<sup>1</sup>において、記号mは0または1ないし6の整数を示すが、mとして好ましくは0または1ないし5の整数であり、より好ましくは0または1ないし3の整数であり、さらに好ましくは0または1である。また、記号nは1ないし4の整数を示すが、nとして好ましくは1ないし3の整数であり、より好ましくは1または2の整数である。また、記号pは1または2の整数を示すが、pとして好ましくは1である。

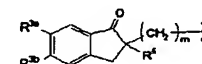
【0022】前記式(I)において、R<sup>1</sup>における好ましい基としては

【化11】



【式中における各記号は前記定義に同意義を示す。】で表わされる基である。より好ましくは式

【化12】



【式中、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>5</sup>およびmは前記定義に同意義を示す。】で表される基であり、かかる場合におけるさらに好ましい基としては、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>がメトキシ基である基である。R<sup>1</sup>におけるもっとも好ましい基としては、[(5,6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチル基、[(5,6-ジメトキシ-2-ブロモ-1-インダノン)-2-イル]メチル基等である。

【0023】前記式(I)において、R<sup>2</sup>で示される「C<sub>3-6</sub>シクロアルキルメチル基」における「C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基」とは、前記定義におけるC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基に同意義の基を意味し、当該「C<sub>3-6</sub>シクロアルキルメチル基」とは、前記C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基がメチル基に結合した基を意味する。例えばシクロプロピ

ルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基等があげられ、これらの中でもシクロヘキシルメチル基がより好ましい。

【0024】前記R<sup>2</sup>で示される「2, 2- (アルキレンジオキシ) エチル基」とは、エチル基の末端炭素原子が環状アルキレンジオキシ基で置換された基 (アセタール基) を意味し、例えば2, 2- (エチレンジオキシ) エチル基 [別名: (1, 3-ジオキソラン-2-イル) メチル基]、2, 2- (プロピレンジオキシ) エチル基 10 [別名: (1, 3-ジオキサラン-2-イル) メチル基]、2, 2- (ブチレンジオキシ) エチル基 [別名: (1, 3-ジオキセパン-2-イル) メチル基] 等があげられ、これらの中でも2, 2- (エチレンジオキシ) エチル基がより好ましい。

【0025】前記R<sup>6</sup>で示される「アリールオキシ基」における「アリール基」とは、芳香環を構成した炭化水素環基を意味し、例えばフェニル基、インデニル基、ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、アンズニル 20 基、フェナントレニル基等の単環式、二環式または三環式のアリール基があげられる。当該「アリールオキシ基」とは、前記アリール基が酸素原子と結合した基を意味し、例えばフェノキシ基、ナフチルオキシ基等があげられる。

【0026】前記R<sup>6</sup>で示される「アラルキルオキシ基」とは、前記アリール基に同意義の基がC<sub>1-6</sub>アルキル基と結合し、当該アリールアルキル基がさらに酸素原子と結合した基を意味し、例えばベンジルオキシ基、フェニルエトキシ基、フェニルプロポキシ基、ナフチルメトキシ基等があげられる。

【0027】前記R<sup>6</sup>で示される「ハロゲン原子」、「C<sub>1-6</sub>アルキル基」、「C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基」、「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」、「C<sub>1-6</sub>アルコキシアルコキシ基」、「ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル基」、「ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基」、「シアノC<sub>1-6</sub>アルキル基」、「ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」、「ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」、「シアノC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」、「低級アシル基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいアミド基」および「C<sub>1-6</sub>チオアルコキシ基」とは、前記定義におけるハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシアルコキシ基、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、シアノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、シアノC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、低級アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基およびC<sub>1-6</sub>チオアルコキシ基にそれぞれ同意義を示す。C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基とは、前記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基がカルボニル基と結合した基を意味し、具体的には例えばメトキシカルボニル基 40

(-COOCH<sub>3</sub>)、エトキシカルボニル基 (-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) 等を挙げることができる。

【0028】前記R<sup>6</sup>の定義において、2つのR<sup>6</sup>どうしで脂肪環を形成した例としては、例えばシクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等があげられる。また、芳香環を形成した例としては、例えばベンゼン環等があげられる。さらに、ヘテロ環を形成した例としては、例えばフラン環、チオフェン環、ピロール環、イミダゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、トリアゾール環、ビリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、ジオキサン環、ジオキソラン環、ビペリジン環、ビペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環等があげられ、アルキレンジオキシ環を形成した例としては、例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基等があげられる。

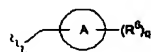
【0029】前記R<sup>1</sup>において、環Aで示される「複素環」とは、窒素原子、硫黄原子、酸素原子等のヘテロ原子を1ないし4個含む環を意味し、「5ないし14員芳香族複素環」および「5ないし10員非芳香族複素環」が含まれる。「5ないし14員芳香族複素環基」としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる原子を1ないし4個含む単環式、二環式または三環式の5ないし14員芳香族複素環があげられ、例えば (1) ピロール、ビリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール、イミダゾール、インドール、イソインドール、インドリジン、プリン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キソキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、イミダゾトリアジン、ピラジノピリダジン、アクリジン、フェナントリジン、カルバゾール、カルバゾリン、ペリミジン、フェナントロリン、フェナシン環等の含窒素芳香族複素環; (2) チオフェン、ベンゾチオフェン環等の含硫黄芳香族複素環; (3) フラン、ピラン、シクロペンタピラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン環等の含酸素芳香族複素環; (4) チアゾール、イソチアゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアゾール、フェノチアジン、イソキサゾール、フラザン、フェノキサジン、ピラゾロオキサゾール、イミダゾチアゾール、チエノフラン、フロピロール、ピリドオキサジン環等のような窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる2個以上の異種原子を含んでなる芳香族複素環があげられる。「5ないし10員非芳香族複素環」とは、1ないし4個の炭素原子が窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるいずれかのヘテロ原子で置換された炭化水素環を意味し、さらに不飽和縮合環をも含む意である。当該「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えばピロリジン、ピロリン、ビペリジン、ビペラジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、モルフォリン、テトラヒドロピラン、アジリジン、 50



オキシラン、オキサチオラン環や、フタルイミド、スクシンイミド等があげられる。環Aにおける好ましい環としては、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン環があげられる。

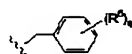
【0030】前記式(1)において、R<sup>1</sup>における好ましい基としては式

【化13】



【式中、環A、R<sup>q</sup>およびqは前記定義に同意義を示す。】で表される基があげられ、より好ましくは式

【化14】



【式中、R<sup>q</sup>およびqは前記定義に同意義を示す。】で表される基である。

【0031】本発明にかかる前記式(1)で表される化合物における好ましい態様には、例えば1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-1-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ブロモ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ヨード-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-エチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アジド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチルアミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アセタミド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メタンスルホンアミド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5-エトキシ-6-メトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-クロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8

-イル)-1-プロパノン、3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2,2-ジクロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン、5,7-ジヒドロ-3-{1-クロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]エチル}-6H-ピロロ[4,5-f]-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-オン、5,7-ジヒドロ-3-{1,1-ジクロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]エチル}-6H-ピロロ[4,5-f]-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-オン、1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]-2-クロロ-1-プロパノン、1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]-2,2-ジクロロ-1-プロパノン等から選ばれるいずれかの化合物があげられ、本発明がこれらの態様に限定されないことはいうまでもないことである。

【0032】また本発明における「薬理学的に許容される塩」とは、本発明にかかる化合物と付加塩を形成したものであれば特に限定されないが、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩；硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩などの無機酸塩；酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩などの有機カルボン酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩などの有機スルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ブロカイン塩、ピリジン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンとの塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩等があげられ、好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩である。

【0033】本発明にかかる前記式(1)で表される化合物の製造においては、反応における原料化合物は塩や水和物を形成していてもよく、反応を阻害しないものであれば特に限定されるものではない。本発明に係る化合物(1)がフリー体として得られる場合は、前記の化合物(1)が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。本発明に係る化合物(1)について得られる種々の異性体は、通常の手続き(例えば再結晶、クロマトグラフィー等)を用いることにより精製し、単離することができる。特に、本発明化合物の光学活性体が必要な場合には、例えば光学活性な試薬を用いる方法(不斉合成)や、ラセミ体を光学分割する方法等によって得ることができる。

【0034】本発明にかかる前記式(1)で表される化合物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒

剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の剤に製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脂、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等が用

いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じて、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

【0035】本発明にかかる前記式(1)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする剤を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

【0036】以下に示す参考例、実施例（さらにその薬理的に許容される塩、それらの水和物、それらを含んでなる医薬または医薬組成物）、試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

#### 【0037】参考例1

1-ベンジル-4-[ (5-エトキシ-6-メトキシ-1-インダノン) -2-イル]メチルペリジン  
1-ベンジル-4-[ (5-ヒドロキシ-6-メトキシ-1-インダノン) -2-イル]メチルペリジン0.20g (0.55mmol) をTHF 20mlに溶解し、エタノール0.064ml (1.1mmol)、トリフェニルフォスフィン0.29g (1.1mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート0.17ml (1.1mmol)を加えた。室温にて一晚攪拌後、減圧濃縮し得られた残渣に水30mlを加え、酢酸エチル30mlにて

抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 30 ml にて洗浄し、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH-シリカゲル; n-ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、淡黄オイルとして標題化合物の遊離体 0.19 g (86%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.25-1.45(4H, m), 1.52(3H, t, J=7.2Hz), 1.65-1.77 (2H, m), 1.87-1.95(1H, m), 1.96-2.06(2H, m), 2.65-2.73(2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.22(1H, dd, J=8Hz, J=17.6Hz), 3.54(2H, s), 3.89(3H, s), 4.18(2H, q, J=7.2Hz), 6.84(1H, s), 7.16(1H, s), 7.23-7.35(5H, m).

ESI-MS : m/z = 394 (M+H<sup>+</sup>).

【0038】実施例 1

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩

本反応は窒素雰囲気下にて行った。特開平 1-79151 号公報に記載の実施例 4 の方法に従って得た 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.25 g (0.66 mmol) をテトラヒドロフラン (THF) 10 ml に溶解し、-78℃に冷却後、1.0M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF 溶液 0.99 ml (0.99 mmol) を注入した。30 分間かけて -78℃から -10℃まで昇温した後、再び -78℃に冷却し、N-クロロコハク酸イミド 0.13 g (0.97 mmol) / THF (2 ml) 溶液とヘキサメチルホスホルアミド (HMPA) 0.5 ml 溶液を注入した。-78℃から徐々に室温まで昇温し、2 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 50 ml にて洗浄し、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、減圧濃縮した。残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル系)、次いで分取用薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物の遊離体 0.17 g (62%) を得た。これを常法により塩酸塩とし、エタノール/ト-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

融点 : 202-204℃.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.66-2.28(7H, m), 2.60-2.74(2H, m), 3.37-3.53(4H, m), 3.92(3H, s), 3.98(3H, s), 4.13(2H, dd, J=13.2Hz, J=25.2Hz), 6.80(1H, s), 7.19(1H, s), 7.42-7.47(3H, m), 7.58-7.65(2H, m), 12.42(1H, bs).

ESI-MS; m/z=414(M+H<sup>+</sup>).

【0039】実施例 2

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-プロモ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・

#### 塩酸塩

本反応は窒素雰囲気下にて行った。1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.25 g (0.66 mmol) を THF 10 ml に溶解し、-78℃に冷却後、1.0M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF 溶液 0.99 ml (0.99 mmol) を注入した。30 分間かけて -78℃から -10℃まで昇温した後、再び -78℃に冷却し、臭素 0.051 ml (1.00 mmol) / THF (2 ml) 溶液を注入した。-78℃から徐々に室温まで昇温し、一晩攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 ml) にて洗浄し、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、減圧濃縮した。残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル系)、次いで分取用薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物の遊離体 0.071 g (24%) を得た。これを常法により塩酸塩とし、エタノール/ト-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

融点 : 164-165℃.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.74(1H, dd, J=6.4Hz, J=14.8Hz), 1.89(1H, d, J=13.2Hz), 2.04-2.28(4H, m), 2.33(1H, d, J=14.8Hz), 2.65-2.80(2H, m), 3.42-3.68(4H, m), 3.92(3H, s), 3.98(3H, s), 4.13-4.26(2H, m), 6.81(1H, s), 7.22(1H, s), 7.45(3H, bs), 7.58-7.66(2H, m), 12.05(1H, bs).

ESI-MS; m/z=458(M+H<sup>+</sup>).

【0040】実施例 3

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩

本反応は窒素雰囲気下にて行った。1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.25 g (0.66 mmol) を THF 10 ml に溶解し、-78℃に冷却後、1.0M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF 溶液 0.99 ml (0.99 mmol) を注入した。30 分間かけて -78℃から -10℃まで昇温した後、再び -78℃に冷却し、(10-カンファースルホニル)オキサジリジン 0.22 g (0.96 mmol) / THF (2 ml) 溶液を注入した。-78℃から徐々に室温まで昇温し、4 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 ml) にて洗浄し、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、減圧濃縮した。残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル系) にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物の遊離体 0.26 g (定量的) を得た。こ

れを常法により塩酸塩とし、ジエチルエーテルを用いて固化し、淡黄色アモルファス状の標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.56–2.20 (7H, m), 2.58–2.74 (2H, m), 3.06–3.50 (5H, m), 3.89 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.14 (2H, bs), 6.82 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.42 (3H, bs), 7.60 (2H, bs), 12.04 (1H, bs).

ESI-MS;  $m/z=396(\text{M}+\text{H}^+)$ .

#### 【0041】実施例4

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-メチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩

本反応は窒素雰囲気下にて行った。1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.25 g (0.66 mmol) を THF 10 ml に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却後、1.0 M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF 溶液 0.99 ml (0.99 mmol) を注入した。30 分間かけて $-78^\circ\text{C}$  から $-10^\circ\text{C}$  まで昇温した後、再び $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、ヨードメタン 0.062 ml (0.99 mmol) を注入した。 $-78^\circ\text{C}$  から徐々に室温まで昇温し、4時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 ml) にて洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、減圧濃縮した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物の遊離体 0.16 g (62%) を得た。これを常法により塩酸塩とし、エタノール/ $t$ -ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

融点:  $194-195^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.19 (3H, s), 1.50–1.85 (5H, m), 2.00–2.14 (2H, m), 2.44–2.60 (2H, m), 2.83 (1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 2.99 (1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 3.35 (2H, b t,  $J=14\text{Hz}$ ), 3.90 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.08 (2H, b s), 6.82 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.35–7.50 (3H, m), 7.58 (2H, bs), 12.25 (1H, bs).

ESI-MS;  $m/z=394(\text{M}+\text{H}^+)$ .

#### 【0042】実施例5

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-アジド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩

実施例2で得た1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-プロモ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.30 g (0.65 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (9 ml) に溶解し、酢酸 (3 ml) とアジ化ナトリウム 0.21 g (3.23 mmol) / 水 (6 ml) 溶液を加えた。 $70^\circ\text{C}$  にて3時間攪拌後、室温まで冷却し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 ml) にて洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、減圧濃縮した。残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物の遊離体 0.18 g (65%) を得た。これを常法により塩酸塩とし、エタノール/ $t$ -ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

融点:  $153-154^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.64–1.74 (1H, s), 1.82–1.94 (2H, m), 1.97–2.24 (4H, m), 2.64–2.78 (2H, m), 3.01 (1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 3.13 (1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 3.40–3.56 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.20 (2H, dd,  $J=13.2\text{Hz}$ ,  $J=19.6\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.40–7.47 (3H, m), 7.58–7.67 (2H, m).

ESI-MS;  $m/z=421(\text{M}+\text{H}^+)$ .

#### 【0043】実施例6

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩

本反応は窒素雰囲気下で行った。1-ベンジル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.10 g (0.26 mmol) を THF 6 ml に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却後、1.0 M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF 溶液 0.38 ml (0.38 mmol) を注入した。30 分間かけて $-78^\circ\text{C}$  から $-10^\circ\text{C}$  まで昇温した後、再び $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、N-クロロコハク酸イミド 0.051 g (0.38 mmol) の THF 4 ml 溶液を注入した。 $-78^\circ\text{C}$  から徐々に室温まで昇温し、4時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 30 ml を加え、酢酸エチル 30 ml にて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 30 ml にて洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール) にて精製し、淡黄オイルとして標題化合物の遊離体 0.058 g (51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  : 1.34–1.48 (2H, m), 1.47 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.51 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.64–1.81 (4H, m), 1.90–2.03 (2H, m), 2.21 (1H, dd,  $J=4\text{Hz}$ ,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 2.80–2.89 (2H, m), 3.45 (2H, s), 3.48 (2H, s), 4.11 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.18 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.22–7.33 (5H, m). このフリー体を常法により塩酸塩に変換し、エタノール/ $t$ -ブチルメチルエーテルから再結晶し、淡黄結晶として目的化合物を得た。

融点:  $166-167^\circ\text{C}$ .

ESI-MS;  $m/z=442(\text{M}+\text{H}^+)$ .

#### 【0044】実施例7

1-ベンジル-4-[(5-エトキシ-6-メトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩

本反応は窒素雰囲気で行った。参考例1で得た1-ベンジル-4-[(5-エトキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン0.14g(0.35mmol)をTHF6mlに溶解し、-78℃に冷却後、1.0M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液 0.52ml(0.52mmol)を注入した。30分間かけて-78℃から-10℃まで昇温した後、再び-78℃に冷却し、N-クロロコハク酸イミド0.070g(0.52mmol)のTHF6ml溶液を注入した。-78℃から徐々に室温まで昇温し、4時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液30mlを加え、酢酸エチル30mlにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液30mlにて洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール)にて精製し、淡黄オイルとして標題化合物の遊離体0.077g(52%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz:CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35-1.50(2H, m), 1.53(3H, t, J=7.2Hz), 1.64-1.82(4H, m), 1.92-2.04(2H, m), 2.21(1H, dd, J=4Hz, J=14.4Hz), 2.82-2.90(2H, m), 3.46(2H, s), 3.49(2H, s), 3.91(3H, s), 4.19(2H, q, J=7.2Hz), 6.80(1H, s), 7.23(1H, s), 7.24-7.33(5H, m).

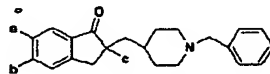
このフリー体を常法により塩酸塩に変換し、エタノール/ト-ブチルメチルエーテルから再結晶し、淡黄結晶として目的とする標題化合物を得た。

融点: 165-167℃.

ESI-MS: m/z = 428 (M+H<sup>+</sup>).

[0045]

[化15]



| 実施例     | a                                 | b                                 | c                |
|---------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| 1 (塩酸塩) | -OCH <sub>3</sub>                 | -OCH <sub>3</sub>                 | -Cl              |
| 2 (塩酸塩) | -OCH <sub>3</sub>                 | -OCH <sub>3</sub>                 | -Br              |
| 3 (塩酸塩) | -OCH <sub>3</sub>                 | -OCH <sub>3</sub>                 | -OH              |
| 4 (塩酸塩) | -OCH <sub>3</sub>                 | -OCH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>3</sub> |
| 5 (塩酸塩) | -OCH <sub>3</sub>                 | -OCH <sub>3</sub>                 | -H <sub>2</sub>  |
| 6 (塩酸塩) | -OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -Cl              |
| 7 (塩酸塩) | -OCH <sub>3</sub>                 | -OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -Cl              |

\* [0046]

【薬理試験例】以下に、本発明にかかる化合物の医薬としての有用性を示す薬理試験例を掲げる。

[0047] [In vitroアセチルコリンエステラーゼ阻害作用] アセチルコリンエステラーゼ源として、ラット脳ホモジネートを用いて、Ellmanらの方法<sup>1)</sup>に準拠してエステラーゼ活性を測定した。マウス脳ホモジネートに、基質としてアセチルチオコリン、被験体及びDTNB [5, 5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸)]を添加し、インキュベーション後、産生したチオコリンがDTNBと反応し、生じる黄色産物を412nmにおける吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。各被験化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を、50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)として求めた。なお、被験化合物は、それぞれ生理食塩水に溶解して用いた。

<sup>1)</sup>; Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V. and Featherstone, R.M., (1961), Biochem. Pharmacol., 7, 88~95.

20 [0048]

【結果】

| 実施例     | IC <sub>50</sub> (nM) |
|---------|-----------------------|
| 1       | 2.0                   |
| 6       | 2.0                   |
| 塩酸ドネベジル | 6.7                   |

本発明にかかる前記式(1)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、有意なアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示した。

[0049]

【発明の効果】本発明により、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、かつ医薬として有用性の高い新規化合物を提供することができた。本発明にかかる前記式(1)で表される化合物は、活性、副作用、投与回数、投与形態等の点で、各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆、注意欠陥多動障害の治療・予防・改善剤として有用であり、特に、アルツハイマー型老年痴呆の治療・予防・改善剤として有用である。

\*

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テーマコード(参考)

A 61 P 43/00

111

A 61 P 43/00

111

C 07 D 401/06

C 07 D 401/06

417/06

417/06

498/04

103

498/04

103

F ターム(参考) 4C054 AA02 CC02 DD01 EE01 FF06  
FF13 FF16  
4C063 AA01 BB03 BB04 CC19 CC62  
DD10 EE01  
4C072 AA01 BB02 BB06 CC02 CC11  
EE03 FF03 GG07 HH07 UU01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC31  
BC84 CB22 GA07 GA10 MA01  
MA04 NA05 NA14 ZA15 ZA16  
ZC20